# MATURATION DES ARN

## I / INTRODUCTION :

C'est l'ensemble des mécanismes qui transforment le transcrit primaire en sa forme définitive (ARN mature). Cette maturation concerne la quasi-totalité des différents types d'ARN (sauf les ARNsc : petits ARN cytoplasmiques).

## II/ TYPE DE DESCRIPTION : MATURATION DE L'ARNm DES EUCARYOTES

L'ARNm est initialement transcrit sous forme d'un précurseur appelé pré ARNm qui contient des séquences non codantes( introns) qui seront éliminées lors de « l'épissage », puis des modifications touchent l'extrémité 5' et l'extrémité 3'qui sont respectivement la coiffe et la queue(polyadénilation).

L'épissage se fait au cours même de la transcription. La formation de la coiffe est réalisée au début de la transcription alors que la formation de la queue ne peut se faire qu'une fois le gène entièrement transcrit.

**Schéma 1 de l'ARNm mature**



### 1- MISE EN PLACE DE LA COIFFE (CAPPING):

L' ARNm des eucaryotes est modifié à son extrémité 5' par l'ajout du 7-methylguanosine lié par un lien triphosphate (voir schéma 1).En plus, les premières bases sont souvent méthylées (xyz).Cette modification s'effectue immédiatement après le début de la transcription.

Le capping permet la fixation correcte de l'ARNm mature sur la petite sous unité ribosomale. Deux protéines nucléaires reconnaissant spécifiquement cette coiffe sont actuellement connues et leur fixation apparait indispensable aussi bien à l'épissage du préARNm qu'à son exportation vers le cytoplasme. La coiffe permet aussi la protection de l'ARNm mature des exonucléases du cytoplasme.

### 2- MISE EN PLACE DE LA QUEUE (POLYADENYLATION) :

L' ARNm des eucaryotes est modifié à son extrémité 3'par l'addition d'une queue poly A (succession de résidus adényliques).

Cette polyadénilation est effectuée par une enzyme : la « poy A polymérase » qui utilise l' ATP comme matière première(donneur de résidus).

**3- EPISSAGE :**

Les introns dispersés entre les exons doivent nécessairement être enlevés au cours de la maturation de l'ARNm.

L'épissage se déroule au cours même de la transcription du pré ARNm grâce à des complexes ribonucléoprotéiques riches en uracile : **LES SPLICEOSOMES** (ou épisomes).

Ces particules reconnaissent des successions nucléotidiques caractéristiques qu'elles sont capables de scinder en des endroits précis de l'intron. Toute erreur dans ce processus, ne serait ce que d'une seule base, aboutirait à un changement du « cadre de lecture » de l'ARNm ainsi formé. Il en résulterait une protéine non fonctionnelle.

**L'épissage se déroule comme suit (voir schéma 2):**

→ Il existe 2 sites d'épissage à l'extrémité 5' et 3' de l'intron (qui sont des sites consensus),ils sont respectivement : GU(5')SITE DONNEUR et AG (3')SITE ACCEPTEUR.

→ Il y a au sein de l'intron une autre séquence « signal » appelée : séquence de branchement riche en residus A(reconnue par U2)

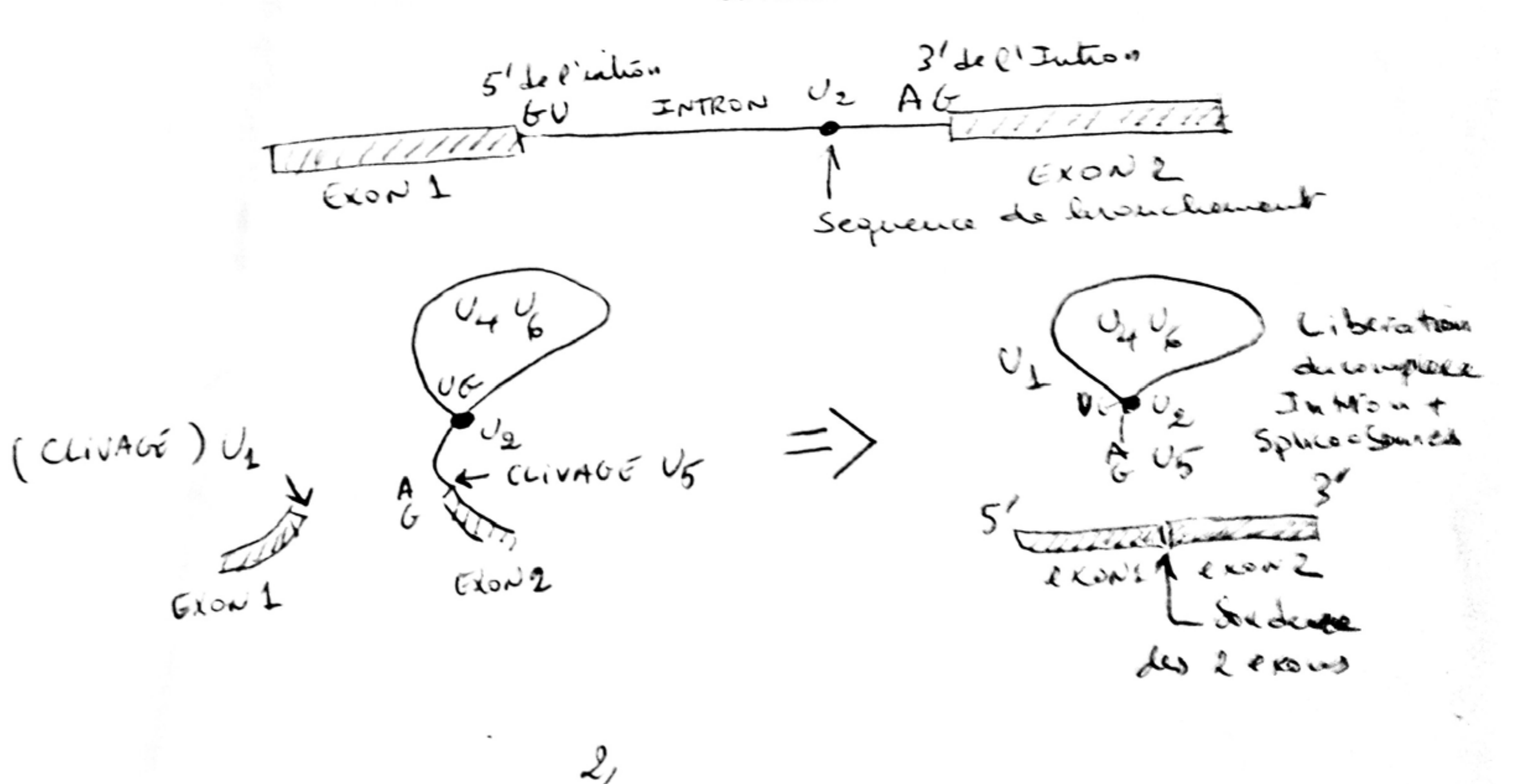
→ L'épissage commence par le clivage de l'intron à l'extrémité 5' grâce au splicéosome U1 au niveau de la région GU, et son attachement (la partie clivée de l'intron) à la séquence de branchement (grâce à U2).On aura la formation de la STRUCTURE EN LASSO (mise en jeu de U2,U4 et U6).

→L'intron est ensuite libéré (associé à U1, U2, U4, U5, U6) après clivage à l'extrémité 3' dans la région AG grâce à U5.

→ Les exons sont ensuite unis bout à bout et liés chimiquement.

**Schéma simplifié de l'épissage d'un intron par les splicéosomes**

**Schéma2**




2/4

## III/ L'EPISSAGE DIFFERENTIEL :

La présence dans un gène de différentes séquences introniques explique le fait qu'un même gène puisse donner naissance à plusieurs protéines différentes dans des cellules différentes. Ce mécanisme permet d'individualiser deux types d'exons : ceux qui sont toujours présents, c'est les exons constitutifs et ceux qui ne le sont que dans certains cas ;ce sont les exons alternatifs.

L'épissage alternatif ou différentiel est retrouvé dans plusieurs exemples : de très nombreuses protéines (issus d'un même gène) qui participent aux phénomènes de contractions musculaires (myosine, tropomyosine, troponines.......) sont différentes dans les diverses cellules à vocation contractile mais aussi dans les cellules non musculaires.

De nombreux récepteurs membranaires sont également générés de la sorte.

Deux grandes variétés d'épissage différentiel peuvent être distinguées en fonction de la composition du premier transcrit (voir schéma 3) :

→ Soit que les préARNm, bien que provenant du même gène, ne sont pas identiques (n'ont pas utilisé le même promoteur ou n'ont pas le même site de polyadénylation).

→Soit que c'est les mêmes préARNm et c'est au cours de l'épissage que les exons alternatifs sont plus ou moins éliminés selon le type de protéine formée.

▪ Un mode singulier d'épissage doit être signalé ; en général le mécanisme d'épissage intéresse une seule chaine d'ARNm (un transcrit) : c'est l'épissage en « CIS ».

Un autre type d'épissage dit en « TRANS » a été mis en évidence d'abord chez certains protozoaires et a été retrouvé ensuite chez les eucaryotes supérieurs. Dans ce dernier type d'épissage 2 pré ARNm différents sont épissés conjointement et vont former un seul ARNm mature en se liant bout à bout. On aura donc un ARNm mature contenant des exons provenant de deux gènes différents.

Les modes de régulation de ces mécanismes d'épissages alternatifs sont encore mal connus.

## IV / DUREE DE VIE DES ARNm :

Elle est très variable.

Exemples :

-l'ARN qui possède un important segment polyadénylé a une durée de vie longue.

- Autres ARNm qui ont une longue durée de vie :

ARNm qui code pour la globine dans les globules rouges.

ARNm qui codent pour les protéines plasmatiques circulantes produites par les hépatocytes.

-Les ARNm qui codent pour les histones ont une durée de vie corrélée à la phase S du cycle cellulaire.

## V / IMPORTANCE DES ZONES FRONTIERES EXON-INTRON EN PATHOLOGIE:

L'importance des zones frontières exon-intron n'est pas à négliger en pathologie.

Les mutations d'épissage représentent environ 15 % des anomalies responsables de maladies génétiques. Les conséquences de ces mutations sont nombreuses :

-saut d'exon (délétion) : c'est la conséquence la plus fréquente. Cette délétion aboutit dans la moitié des cas à la formation d'une protéine tronquée.

-activation d'un site atypique d'épissage dans un intron ou dans un exon : ce sont les sites cryptiques.

-rétention d'un intron.

On prend comme exemple un type d'hémoglobinopathies héréditaires : LES THALASSEMIES

► Dans la β thalassémie on distingue :

1- La thalassémie β+ ou la production de chaine β normale est diminuée. Une mutation est retrouvée dans un intron. Cette mutation crée une séquence frontière plus attractive pour les protéines des splicéosomes que la zone frontière normale (site d'épissage cryptique), ce qui fait que le clivage s'effectue à 90 % au niveau du site muté, il ne reste donc que 10 % de globine β correctement épissée.
2- La thalassémie β0 ou il n'y a pas de production de chaine β normale, dans ce cas il existe une mutation de l'une des deux premières bases de la zone d'épissage 5'(site consensus GU). Ce point n'étant plus reconnu comme site de coupure, il n'y a pas de clivage de l'intron ou se trouve la mutation et l'ARNm ainsi formé donnera une protéine non fonctionnelle.

Plusieurs autres maladies génétiques résultent d'un défaut d'épissage exp :
Porphyrie intermittente aigue, fibrose kystique, anémie de Fanconi, syndrome de Marfan, neurofibromatose de type 1.

